

10/523058
Rec'd PCT/PTO 02 FEB 2005
EP 03/08505

MODULARIO
LOA - 101



Mod. C.E. - 1-4-7

REC'D 29 SEP 2003

WIPO PCT

#2

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

N.

MI2002 A 001755



*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

14 APR. 2003

IL DIRIGENTE

Dr. Marcus Giorgio Conte

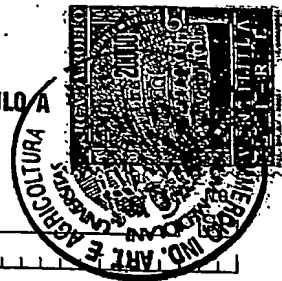
BEST AVAILABLE COPY

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione POLI INDUSTRIA CHIMICA SPAResidenza ROZZANO (MI)

codice

2) Denominazione

Residenza

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome FRAIRE CRISTINA ed altri

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza

DRAGOTTI & ASSOCIATI SRLvia Galleria San Babilan. 49città MILANOcap 20122(prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via

n.

città

cap

(prov)

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci)

gruppo/sottogruppo

PROCESSO E NUOVI INTERMEDI PER LA PREPARAZIONE DI STEROIDI AD ATTIVITA' PROGESTINI-CA.

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐NO ☒

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) GRISENTI Paride3) VERZA Elisa2) PECORA Fabio4) LEONI Massimo

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1)

2)

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) ☒ PROV n. pag. 136Doc. 2) ☒ PROV n. tav. 1Doc. 3) ☒ RISDoc. 4) ☒ RISDoc. 5) ☒ RISDoc. 6) ☒ RISDoc. 7) ☒

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare).....

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare).....

Dich. sost.

designazione inventore

documenti di priorità con traduzione in italiano

autorizzazione o atto di cessione

nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale lire Euro = Duecentonovantuno/80 =

obbligatorio

COMPILATO IL 02/08/2002

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

p.p. POLI INDUSTRIA CHIMICA SPACONTINUA SI/NO SIDEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SICAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2002A 001755

Reg. A.

L'anno DUEMILADUE

DUE

del mese di AGOSTO

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n.

00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

M. BORTONEST

A. RICHIEDENTE (1)

[illegible]

E. INVENTORI DESIGNATI

[illegible]

F. . PRIORITÀ

[illegible]**FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)**

L.p.p. POLI INDUSTRIA CHIMICA SPA

Erstmalig

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI2002A 001755

REG. A

DATA DI DEPOSITO

02/08/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

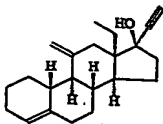
/ / /

D. TITOLO

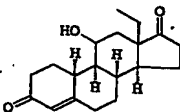
PROCESSO E NUOVI INTERMEDI PER LA PREPARAZIONE DI STEROIDI AD ATTIVITA' PROGESTINI-
CA.

L. RIASSUNTO

La presente invenzione riguarda un nuovo processo di sintesi ed alcuni nuovi intermedi per la preparazione di steroidi ad attività progestinica, più in particolare, per la preparazione del Desogestrel di formula

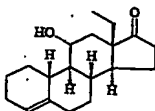


Detto processo è caratterizzato dalla riduzione regioselettiva del composto di formula



XIIa

a dare l'intermedio di formula



XIVa

M. DISEGNO

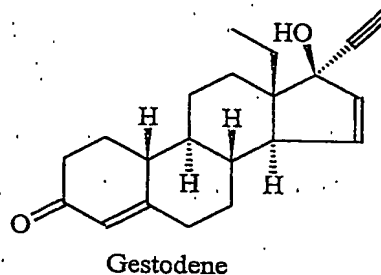
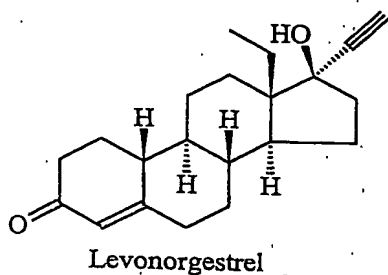


07

Descrizione del brevetto per invenzione industriale a nome Poli Industria Chimica Spa con sede a Rozzano (MI).

La presente invenzione riguarda un nuovo processo e nuovi intermedi per preparare composti ad attività progestinica e, più in particolare, un processo per la preparazione del Desogestrel.

Alcuni composti steroidei di sintesi dotati di attività progestinica quali il Desogestrel, il Gestodene, l'Etonorgestrel ed il Levonorgestrel (Figura 1) hanno trovato impiego terapeutico come anticoncezionali da soli od in associazione con estrogeni.



MI 2002 A 0 0 1 7 5 5

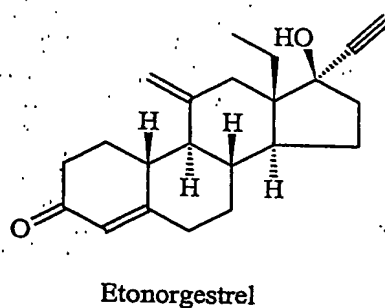
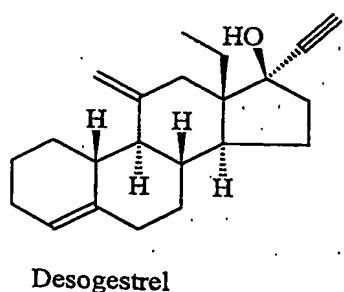


Figura 1. Progestinici di seconda e terza generazione

Le molecole sopracitate rappresentano l'ultima evoluzione dei progestinici di sintesi in grado di minimizzare gli effetti collaterali classicamente legati all'utilizzo terapeutico di tali composti. Questi effetti collaterali

c5

indesiderati, legati soprattutto all'utilizzo terapeutico dei progestinici della prima generazione (Figura 2), sono rappresentati principalmente da un aumentato rischio di problemi cardiovascolari e da alcune patologie epatiche.

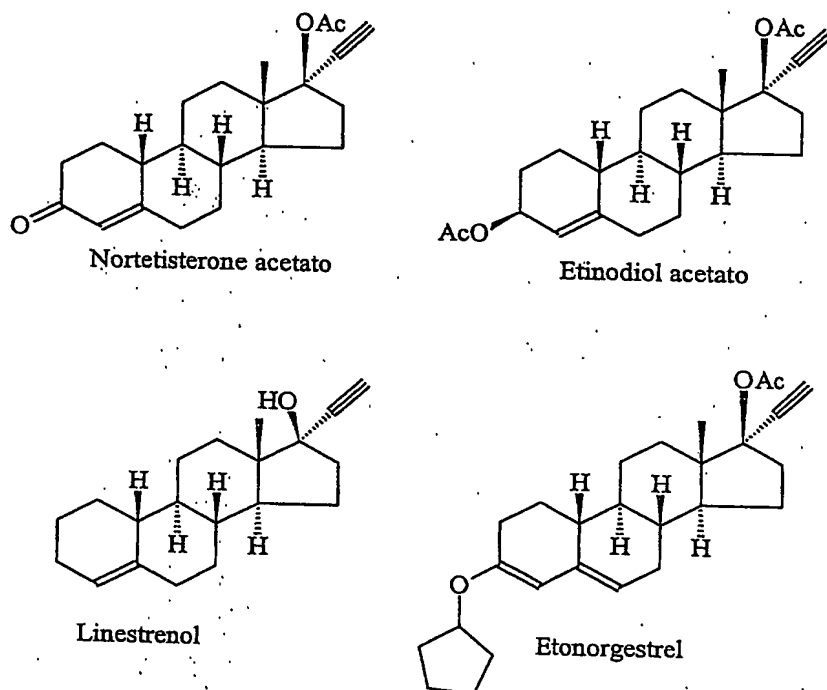


Figura 2. Progestinici di prima generazione

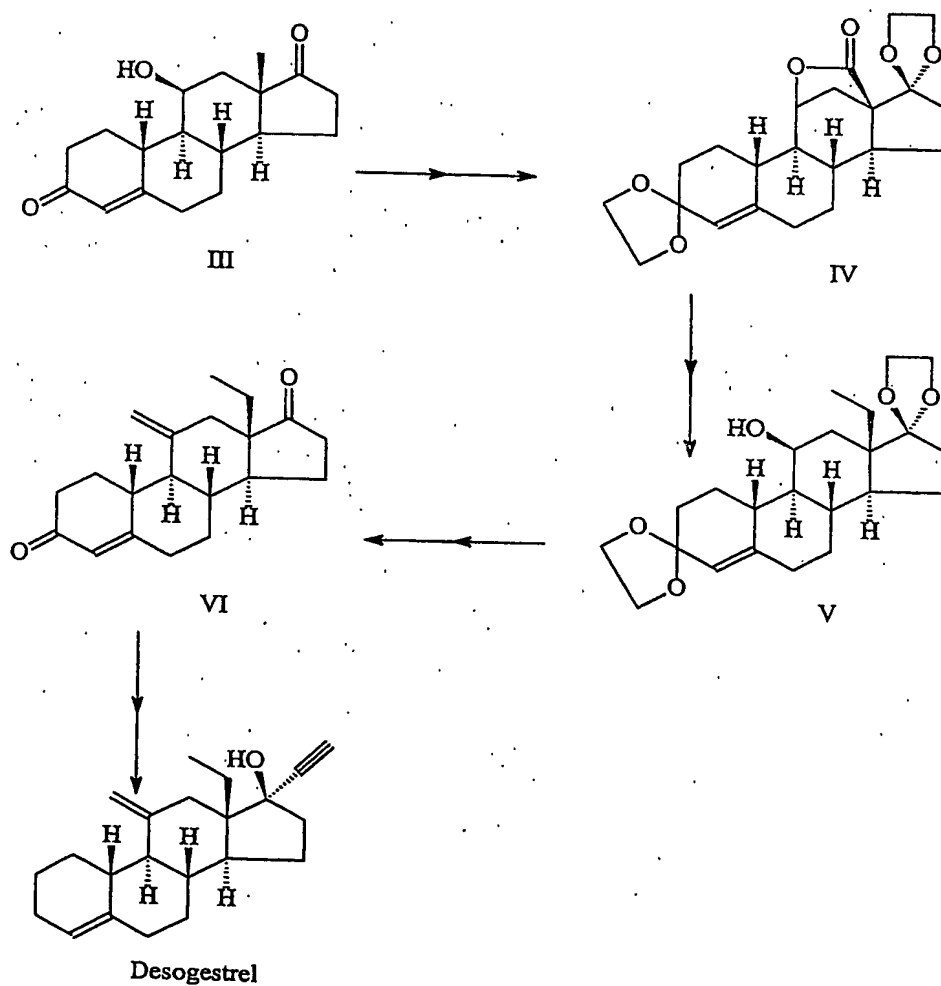
Caratteristica strutturale comune ai progestinici di seconda e terza generazione è il fatto di presentare in posizione 13 beta un gruppo etile ed in posizione 17 un beta idrossile ed un alfa etinile; tra questi derivati uno dei più utilizzati in terapia è rappresentato dal Desogestrel.

La sintesi del Desogestrel è stata descritta per la prima volta nel brevetto tedesco DE 2.361.120.

I passaggi chiave della sintesi del Desogestrel (schema 1), descritti nel sopracitato brevetto, sono l'ossidazione del gruppo 18 metile del composto

CF

di formula III, dopo protezione dei gruppi carbonilici, a dare il lattone di formula IV, conversione di detto lattone nel 13-etil steroide di formula V, attraverso reazione di Grignard e riduzione di Wolff-Kishner, successiva ossidazione del gruppo idrossile in posizione 11 a chetone e reazione di Wittig a dare il derivato 11 metilene, sua deprotezione in posizione 3 e 17 a dare il dione di formula VI che, attraverso una reazione di selettiva tioacetalizzazione, etinilazione in 17 e riduzione del tioacetale in 3, porta al Desogestrel:

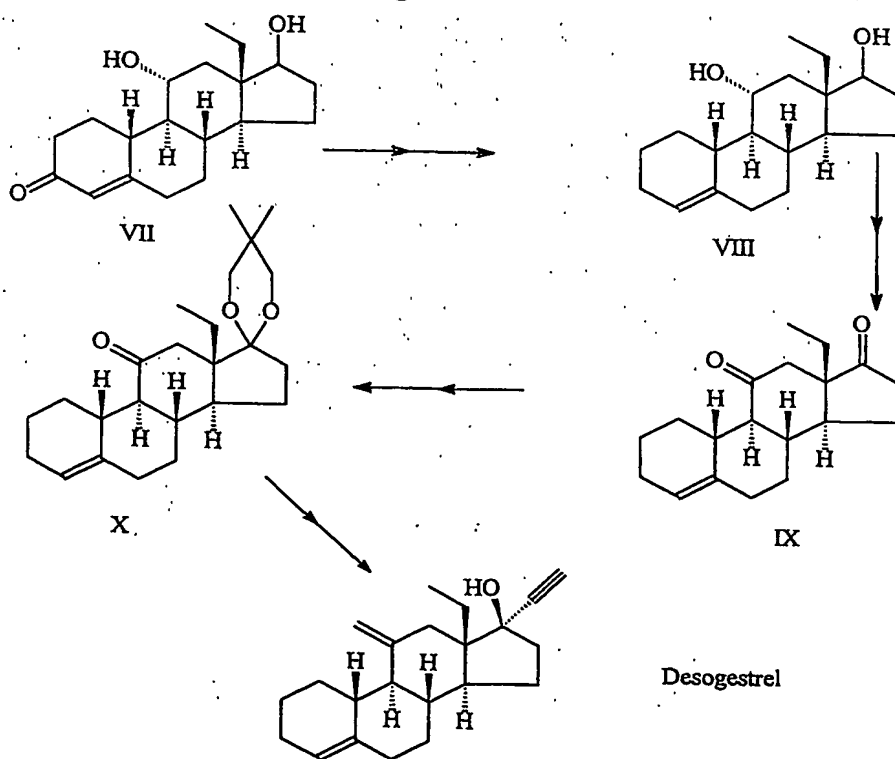


Schema 1

02

Questa via di sintesi si presenta, dal punto di vista preparativo, molto problematica sia per quanto riguarda il numero di passaggi richiesti sia per quanto riguarda la pericolosità di alcuni dei reattivi utilizzati, quali ad esempio il piombo tetracetato, il bromuro di metilmagnesio e l'idrazina.

Il brevetto statunitense US 5,831,104 (Jenapharm GmbH), descrive un diverso approccio di sintesi del Desogestrel (schema 2) che partendo dal composto di formula VII per riduzione del carbonile in 3 con cerio cloruro / sodio boroidruro, metilazione dell'idrossile così formato e sua successiva riduzione porta al composto di formula VIII che, per ossidazione delle funzioni idrossiliche in posizione 11 e 17 fornisce il dichetone di formula IX. Infine, per selettiva protezione del chetone in 17 come chetale che porta al composto di formula X, reazione di Wittig sul chetone in posizione 11 ed etinilazione in 17, si ottiene il Desogestrel:



ef

Schema 2

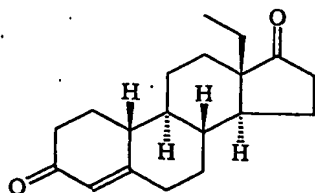
Questo secondo approccio sintetico trae vantaggio dalla disponibilità del prodotto di partenza di formula VII, ottenibile per sintesi totale come descritto ad esempio nel brevetto GB 1,128,044.

Tuttavia l'attuazione sperimentale di quanto riportato nel brevetto US 5,831,104 fornisce il Desogestrel con rese complessive di reazione molto basse: il processo di chetalizzazione che dovrebbe selettivamente portare al composto di formula X risulta, infatti, particolarmente critico. A tale proposito, abbiamo potuto verificare che il grezzo risultante dalla chetalizzazione è in realtà costituito da una miscela di mono e dichetale e che l'intermedio X desiderato deve necessariamente essere purificato prima di poter procedere con i successivi passaggi di sintesi.

Abbiamo ora sviluppato un nuovo processo per la preparazione del Desogestrel che ci consente di ottenere rese superiori attraverso nuovi intermedi di sintesi più facilmente purificabili dai sottoprodotti di reazione.

Il nuovo processo permette inoltre di utilizzare un prodotto di partenza reperibile commercialmente limitando l'utilizzo di reagenti svantaggiosi e condizioni di reazione pericolose.

Per la realizzazione del processo oggetto della presente invenzione il composto di formula



XI

(13-etil-gon-4-en-3,17-dione, RN 21800-83-9), commercialmente

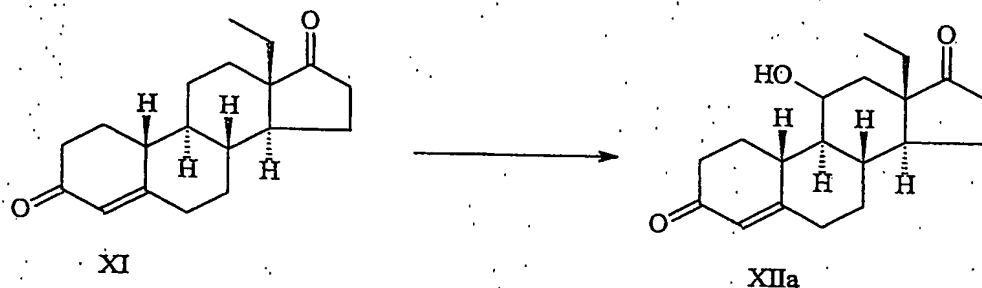
disponibile, si dimostra particolarmente interessante in quanto presenta, tra l'altro, il gruppo etile già inserito in posizione 13.

Esso può eventualmente essere preparato, in forma racema, come descritto da H. Smith et al., in *Experientia*, 19, 394, (1963) e in forma otticamente attiva (forma d) come riportato in US 3395080.

I passaggi di sintesi necessari per arrivare al Desogestrel partendo da questo substrato prevedono:

- la funzionalizzazione della posizione 11
- l'eliminazione della funzione carbonilica presente in posizione 3.

L'introduzione del gruppo idrossilico in posizione 11 viene effettuata mediante trasformazione microbiologica:



Schema 3

come descritto nel brevetto EP0144984.

In particolare, dopo idrossilazione con l'*Aspergillus ochraceus*, è possibile isolare, con rese generalmente variabili dal 35 al 60%, il corrispondente prodotto XIIa idrossilato in posizione 11.

Quest'idrossilazione microbiologica può essere realizzata con una concentrazione del substrato generalmente compresa tra i 2 e 6 g/l di biomassa, preferibilmente 5 g/l, per un tempo di biotrasformazione

ef

solitamente compreso tra le 20 e le 32 ore.

Sul composto XIIa così ottenuto si procede poi alla trasformazione del gruppo 3 cheto nella corrispondente funzione idrocarburica CH_2 .

Sono note nell'arte diverse reazioni classiche di riduzione dei gruppi carbonilici quali la reazione di Clemmensen, la reazione di Wolff-Kishner o la riduzione dei tiochetali che, come è noto, prevedono l'utilizzo di reattivi molto tossici (idrazina, mercurio), pericolosi (nichel Raney) e condizioni sperimentali estreme (come le temperature richieste ad esempio per ridurre l'idrazone intermedio nella reazione di Clemmensen: $150-200^\circ\text{C}$).

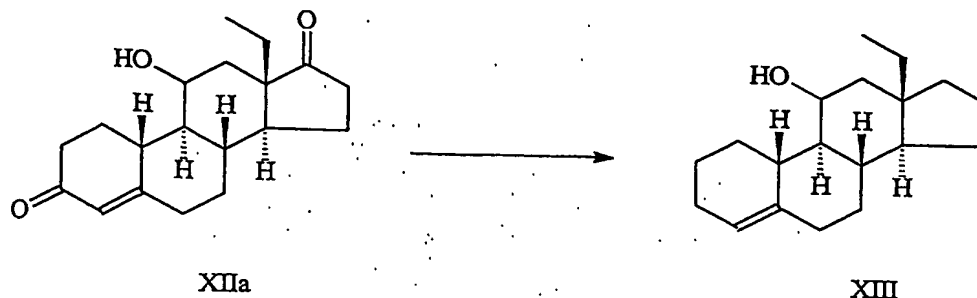
Queste reazioni sono state scartate per le ragioni sopra menzionate, in quanto difficilmente realizzabili su scala industriale e di grande impatto ambientale per la tossicità dei reflui prodotti.

E' noto dalla letteratura che i boridruri e, in particolare il sodio boroidruro, sono tra i riducenti disponibili commercialmente più facilmente manipolabili dal punto di vista della sicurezza; tali riducenti, che usati tal quale sono in grado di ridurre gruppi carbonilici ai corrispondenti gruppi alcolici, in determinate condizioni sperimentali e mediante l'aggiunta di particolari sali, formano idruri misti con aumentata forza riducente, in grado di ridurre gruppi funzionali quali le ammidi ad ammine o composti chetonici alla corrispondente funzione idrocarburica (US 6,395,901 B1; Gribble et al. Synthesis, vol.10, pp763-765, 1978).

Sulla base di quanto descritto in letteratura, tuttavia, era prevedibile che applicando le suddette condizioni sperimentali al composto di formula XIIa si sarebbe dovuta verificare la contemporanea riduzione di entrambi i carbonili in posizione 3 e 17, a dare il composto di formula XIII, secondo lo

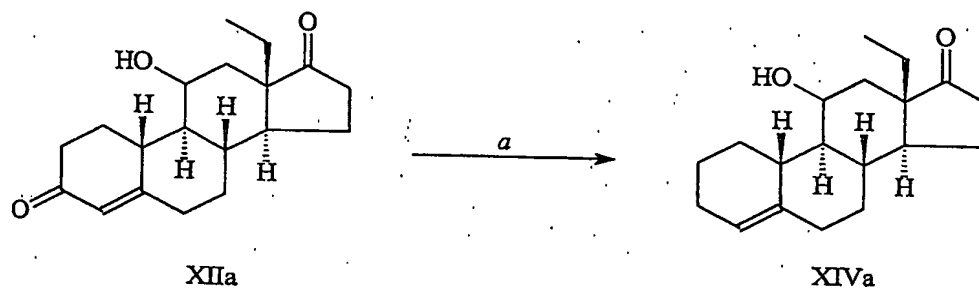
cf

schema seguente:



Schema 4

Sorprendentemente, nelle condizioni sperimentali da noi seguite, si ottiene una regioselettività che non trova riscontro in nessun dato di letteratura consentendoci di isolare con rese elevate il composto di formula XIVa. In questa reazione (a), infatti, il solo gruppo chetonico presente in posizione 3 risulta trasformato nel corrispondente idrocarburo (CH_2) senza aversi la contemporanea riduzione del chetone in 17 come qui illustrato:



Schema 5

Il composto di formula XIVa è nuovo e costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione. Esso rappresenta un prezioso intermedio per la preparazione del Desogestrel in quanto caratterizzato dalla presenza di gruppi funzionali diversi nelle posizioni 11 e 17.

Quest'aspetto vantaggioso può essere meglio apprezzato considerando le difficoltà incontrate nella sintesi del Desogestrel riportata nello schema 2,



dove la contemporanea presenza di due gruppi chetonici in posizione 17 ed 11 nel composto analogo di formula IX, richiede una non facile manipolazione chimica di tali substrati per ottenere una protezione selettiva di uno solo dei due gruppi funzionali. Da un punto di vista sperimentale tale regioselettività non è mai completa e comporta una delicata procedura di purificazione della complessa miscela di prodotti.

La riduzione regioselettiva (a) di cui sopra può essere realizzata aggiungendo il substrato XIIa, sciolto in un solvente organico, ad una miscela di boroidruro alcalino, di acido trifluoroacetico e di un acido organico C₁-C₃, preferibilmente sodioboroidruro, acido trifluoroacetico, e acido acetico, in un intervallo di temperatura compreso generalmente tra 0°C e +25°C, preferibilmente intorno a 20°C, portando al composto XIVa con rese solitamente comprese tra 57 e 76%.

I boroidruri alcalini che possono essere vantaggiosamente utilizzati in questo passaggio sono rappresentati dal sodio e dal potassio boroidruro, preferibilmente da sodio boroidruro.

Gli acidi organici C₁-C₃ che possono essere utilizzati in miscela con l'acido trifluoroacetico sono l'acido formico, acetico e propionico, preferibilmente l'acido acetico.

I solventi idonei a sciogliere il substrato XIIa in questo passaggio di sintesi sono generalmente gli idrocarburi clorurati, gli eteri semplici ciclici o aciclici e i polieterei, preferibilmente il diclorometano, il tetraidrofurano o la diglima, più preferibilmente il diclorometano, utilizzati da soli o in miscela tra loro.

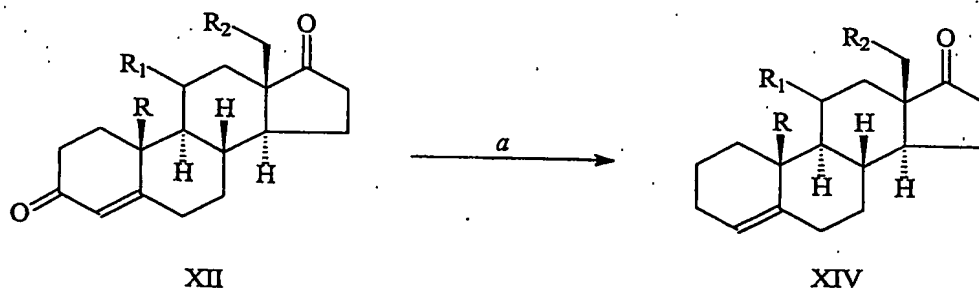
Tali solventi possono essere utilizzati, per dissolvere il substrato, come tali

o, eventualmente, in miscela con acido acetico o trifluoroacetico sino ad una concentrazione finale dell'acido impiegato intorno al 2% in volume. In questo passaggio il boroidruro alcalino è generalmente utilizzato in eccesso rispetto al substrato XIIa; il rapporto tra moli di boroidruro e moli di substrato è preferibilmente compreso tra 8 e 2, più preferibilmente tra 5,5 e 6,5.

Gli acidi sono preferibilmente utilizzati in eccesso rispetto al substrato XIIa e in rapporto volumetrico reciproco compreso tra 2:1 e 1:2, più preferibilmente in rapporto volumetrico pari a 1:1.

In una realizzazione preferita la riduzione regioselettiva viene effettuata con circa 6 moli di sodio boroidruro per mole di composto XIIa, acido trifluoroacetico e acido acetico in rapporto volumetrico di 1:1, in soluzione di diclorometano, ad una temperatura di reazione compresa tra 0°C e +25°C.

La reazione di riduzione regioselettiva del gruppo carbonilico in 3 a gruppo metilenico, in presenza di una seconda funzione carbonilica in 17, sopra descritta può essere applicata ad analoghi substrati steroidei 3,17-dicheto sostituiti, come qui di seguito illustrato:



Schema 5a

in cui R e R₂ rappresentano H o CH₃, e R₁ rappresenta H o OH.

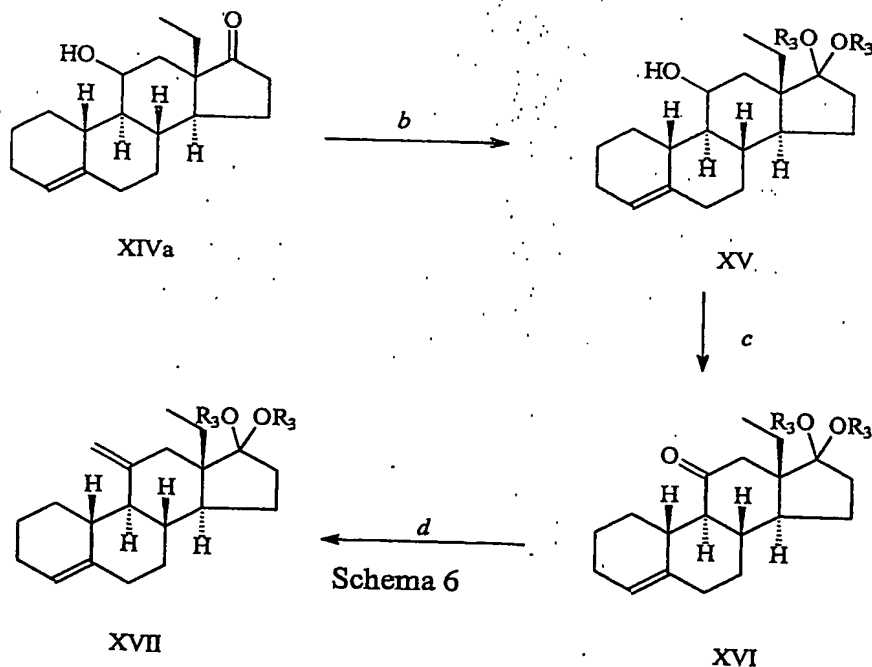
92

In generale le condizioni sperimentali di questa reazione di riduzione sono analoghe a quelle già descritte per la riduzione del composto XIIa.

I corrispondenti prodotti 3-desossi-17-cheto sostituiti di formula XIV così preparati possono trovare un utile impiego come intermedi nella preparazione di steroidi ad attività terapeutica quali ad esempio il linestrenol.

In una realizzazione preferita, la suddetta reazione di riduzione viene effettuata sul composto di formula XIIa, in cui $R=H$, $R_1=OH$ e $R_2=CH_3$, per dare il composto di formula XIVa, intermedio utile per la preparazione del Desogestrel, in cui R , R_1 e R_2 hanno gli stessi significati.

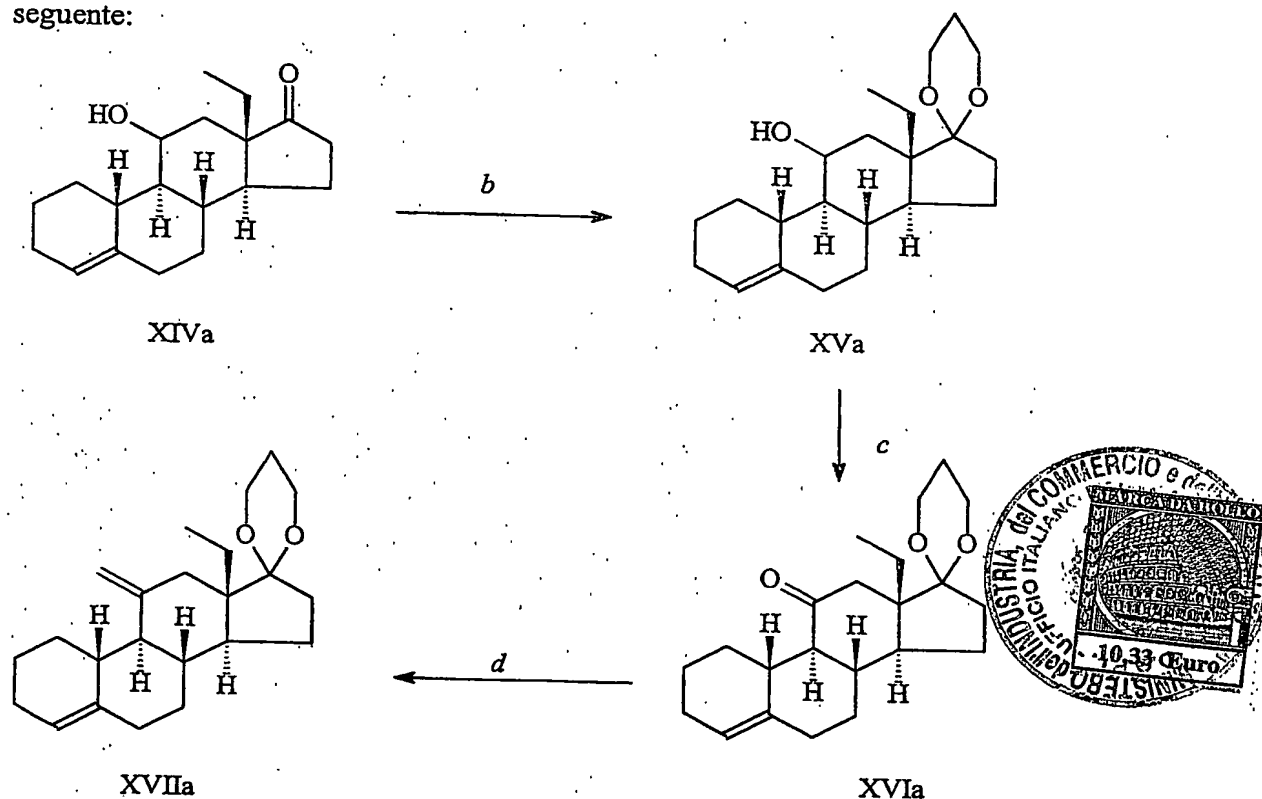
L'intermedio XIVa viene poi protetto in posizione 17 come chetale (b) e sottoposto a reazione di ossidazione del gruppo idrossilico in posizione 11 (c) e successivamente, a livello del carbonile così formato, a reazione di olefinazione (d) come qui schematizzato:



CF

dove R_3 rappresenta un alchile C_1-C_5 oppure i due gruppi R_3 insieme rappresentano una catena $-(CH_2)_n-$, dove n è un numero intero da 2 a 4, eventualmente sostituita da uno o più metili.

Nella sequenza precedente intermedi preferiti sono i composti di formula XV, XVI e XVII protetti come chetali ciclici, ossia gli intermedi in cui i due gruppi R_3 insieme formano una catena $-(CH_2)_n-$ come sopra definita, ancora più preferibilmente i chetali ciclici in cui $n = 3$, secondo lo schema seguente:



Schema 6a

Gli intermedi XVa, XVIa e XVIIa, in cui i due gruppi R_3 insieme formano una catena $-(CH_2)_3-$, sono nuovi e rappresentano un altro oggetto della presente invenzione.

CF

La trasformazione (b) del composto di formula XIVa nel chetale di formula XV, viene effettuata in condizioni classiche di chetalizzazione (vedi T. Green in *Protective groups in organic synthesis*, terza edizione, pag.297), ad esempio per reazione con l'alcool o il diolo selezionato, in quantità generalmente superiori allo stechiometrico, in presenza di un ortoestere in eccesso e di un catalizzatore acido.

In una sua realizzazione preferita tale reazione viene condotta in un intervallo di temperatura compreso tra i 10 ed i 50°C, preferibilmente intorno a 40°C, in presenza di 4-7 equivalenti di 1,3-propandiolo, di 2-4 moli di trietilortoformiato per mole di substrato e di acido p-toluensolfonico in quantità catalitica, ottenendo rese generalmente variabili dal 50 al 80%.

La reazione di ossidazione (c) del gruppo idrossilico, presente in posizione 11, del composto XV a dare il composto di formula XVI può essere realizzata seguendo le metodiche classiche di ossidazione degli alcoli a chetoni, ad esempio secondo quanto riportato da Carey e Sundberg, in *Advanced organic chemistry*, terza edizione, pagg. 615-624.

Preferibilmente la suddetta ossidazione, le cui rese variano generalmente dal 50 al 70%, viene effettuata utilizzando ossidanti a base di cromo, quali acido cromico al 10% in piridina/acqua 9/1 (reattivo di Cornforth), piridinio clorocromato o 4-dimetilamminopiridinio clorocromato.

La reazione di ossidazione è condotta solitamente in un solvente organico scelto tra diclorometano, miscele di diclorometano ed acqua in presenza di un trasferitore di fase (ad es. tetrametilammonio idrogeno solfato) o in piridina, preferibilmente in diclorometano, ad una concentrazione del substrato XV preferibilmente compresa tra 0,05 e 0,2 molare e ad una

temperatura generalmente compresa tra gli 0°C ed i 15°C.

La reazione di olefinazione (d) del composto di formula XVI a dare il composto di formula XVII può essere condotta mediante una classica reazione di Wittig, utilizzando come sale di fosfonio il metiltrifenilfosfonio ioduro o cloruro, preferibilmente il metiltrifenilfosfonio ioduro, in eccesso, preferibilmente in rapporto molare di circa 3:1 rispetto al substrato, e in un solvente aprotico polare quale il dimetilsolfossido, o in un etere quale il *t*-butilmetiletere o il tetraidrofurano, preferibilmente in dimetilsolfossido. La base utilizzata per la formazione dell'ilide può essere una base forte organica o inorganica comunemente impiegata in questo tipo di reazione, ad esempio butillitio o sodio idruro, preferibilmente sodio idruro, in rapporti generalmente variabili tra 1,1 e 1,5 moli per mole di sale di fosfonio. La temperatura alla quale viene condotta la reazione tra l'ilide ed il composto XVI può essere compresa tra i 40°C ed i 90°C, preferibilmente intorno ad 80°C.

In una forma di realizzazione particolarmente preferita la conversione da XIVA a XVIIa prevede:

- la protezione del gruppo carbonilico (b) condotta in presenza di 4-7 equivalenti di 1,3-propandiolo, di 2-4 moli di trietilortoformiato per mole di substrato XIVA e di acido p-toluensolfonico in quantità catalitica, ad una temperatura compresa tra i 10 ed i 50°C, preferibilmente intorno a 40°C;
- la reazione di ossidazione (c) effettuata con un ossidante a base di cromo scelto tra acido cromico al 10% in piridina/acqua 9/1 (reattivo di Cornforth), piridinio clorocromato e 4-dimetilamminopiridinio clorocromato, in un solvente organico scelto tra diclorometano, piridina e

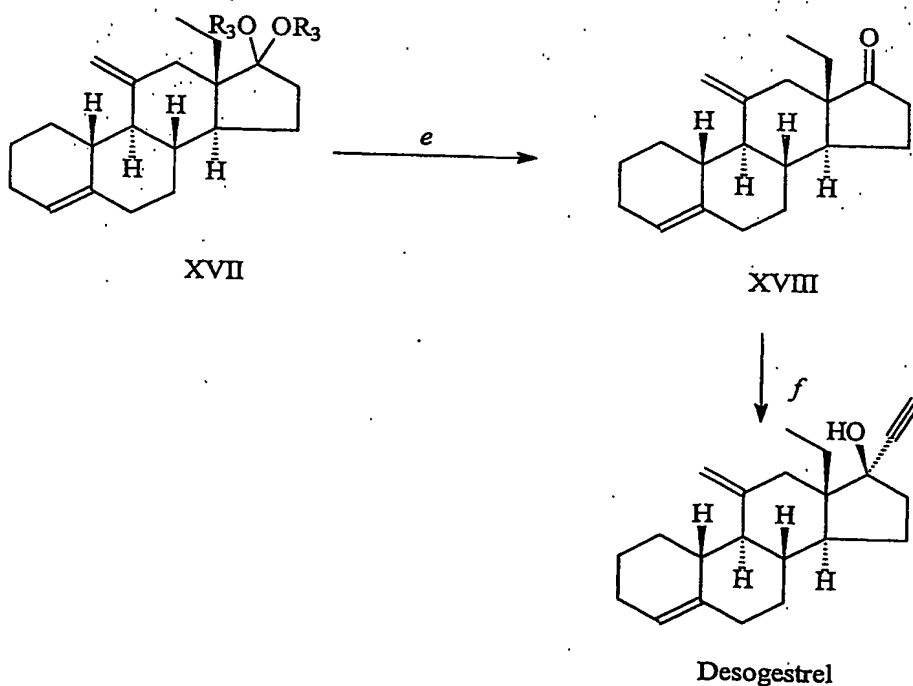
92

miscele di diclorometano ed acqua, in presenza di un trasferitore di fase, ad una concentrazione di substrato XV compresa tra 0,05 e 0,2 molare e ad una temperatura compresa tra gli 0°C ed i 15°C;

- la reazione di olefinazione (d) per reazione con metiltrifenilfosfonio ioduro o cloruro in eccesso, in un solvente aprotico polare o in un etere, in presenza di una base forte, in rapporti compresi tra 1,1 e 1,5 moli per mole di sale di fosfonio, ad una temperatura compresa tra i 40°C ed i 90°C.

L'uso dei composti di formula XIIa, XIVa e XV, per la preparazione del Desogestrel, è nuovo ed inventivo e costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione.

Il composto di formula XVII così ottenuto viene poi deproteetto (e) in condizioni classiche (si veda ad esempio il già citato T. Green in *Protective groups in organic synthesis*), per dare l'intermedio noto di formula XVIII che, sottoposto a reazione di etinilazione in 17 (f) come già descritto in letteratura (si veda ad esempio il brevetto US 5831104 già citato), fornisce il Desogestrel, secondo lo schema seguente:



Schema 7

Seguendo la via di sintesi sopradescritta abbiamo preparato l'intermedio di formula XVIII ed il Desogestrel che presentano caratteristiche chimico-fisiche conformi ai dati riportati in letteratura (S.Schwarz et al. Tetrahedron, vol.50, N°36, pp10709-10720, 1994).

Allo scopo di meglio illustrare la presente invenzione verranno ora forniti i seguenti esempi.

Esempio 1

Preparazione del 13-etil-11-idrossi-gon-4-en-3,17-dione (composto XIIa)
dal 13-etil-gon-4-en-3,17-dione (composto XI)

L'inoculo viene preparato in un pallone della capacità di 5,0 l. Il medium viene preparato da 200 ml di una soluzione di glucosio al 16,5% ed 800 ml di una soluzione acquosa così composta:

1. corn steep atomizzato = 7,00 g/l
2. glucosio anidro = 33,00 g/l
3. potassio fosfato monobasico = 1,00 g/l
4. potassio fosfato bibasico = 2,00 g/l
5. sodio nitrato = 2,00 g/l
6. potassio cloruro = 0,5 g/l
7. magnesio solfato eptaidrato = 0,5 g/l
8. ferro solfato eptaidrato = 0,02 g/l



Le due soluzioni vengono sterilizzate separatamente (121°C per 30') e riunite successivamente per comporre il terreno completo.

Ogni pallone viene inoculato con uno "slant" di *Aspergillus ochraceous* (ceppo F9-Collezione Poli) 18 cm² circa di feltro, prelevati da uno "slant"

CF

di Potato Dextrose Agar omogeneizzati in un Potter con 5 ml di soluzione fisiologica; si inoculano 3 palloni per totali 3,0 l di brodocultura. L'incubazione della cultura viene effettuata su shaker rotativo a 120 rpm alla temperatura di $27 \pm 1^\circ\text{C}$.

3,0 l di brodocultura vengono trasferiti da tre palloni in una bottiglia di inoculo da 5,0 l.

Si effettua un primo step vegetativo in un fermentatore da 200 litri ed un secondo step di crescita in un fermentatore da 1200 litri. L'attività enzimatica viene indotta aggiungendo alla brodocultura 240 ml di una soluzione 100g/l di 13-etil-gon-4-en-3,17-dione, (composto XI) in N,N-dimetilformammide (DMF) dopo 8-16 ore dall'inizio del secondo step di crescita. Dopo 3-6 ore dalla fine dell'aggiunta della soluzione dell'induttore si aggiunge la soluzione del substrato, preparata a partire da 4,0 Kg di 13-etil-gon-4-en-3,17-dione (composto XI) in DMF (40,0 litri). L'aggiunta è effettuata in continuo per 23-25 ore (33,33 ml/min).

Al termine di questo periodo il brodo di fermentazione viene filtrato su dicalite (6 Kg) lavando il pannello ottenuto con acetato di etile (150 l). La fase acquosa filtrata e la fase organica vengono riunite, poste sotto agitazione per 15', e quindi separate per decantazione. La fase acquosa viene riestratta con acetato di etile (2 x 150 l). Gli estratti organici vengono riuniti e concentrati sino a volume residuo di 3-4 litri. Si mantiene questa soluzione sotto agitazione alla temperatura di $14-16^\circ\text{C}$ per 8 ore: si ottiene un precipitato che viene recuperato per filtrazione ed essiccato sotto vuoto alla temperatura di 60°C per 8 ore. Il precipitato grezzo così ottenuto viene stemperato in diclorometano (13 Kg per Kg di prodotto essiccato) e filtrato.

CP

Il filtrato così ottenuto viene concentrato sotto vuoto sino ad un volume residuo di 5-7 litri; a tale soluzione, mantenuta sotto agitazione alla temperatura di 14-16°C, viene aggiunto lentamente esano (26 Kg). Al termine dell'aggiunta si mantiene la sospensione eterogenea ottenuta sotto agitazione alla temperatura di 14-16°C per 30' quindi si recupera il precipitato per filtrazione. Si ottiene così un prodotto umido che viene essiccato sotto vuoto alla temperatura di 60°C per 8 ore a dare 1,6 Kg di 13-etil-11-idrossi-gon-4-en-3,17-dione (composto XIIa).

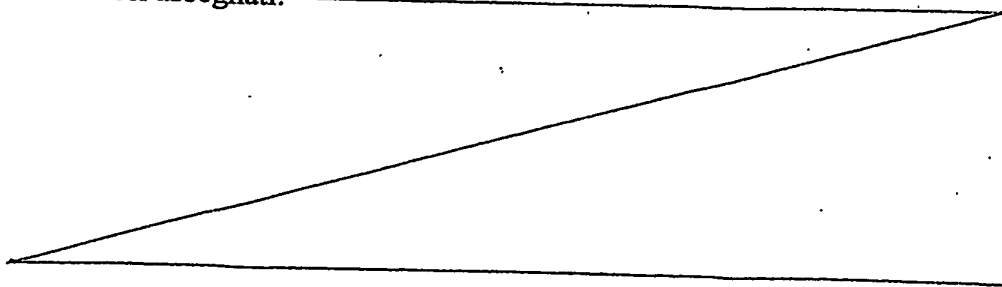
Per scopi analitici il prodotto ottenuto è stato ricristallizzato da diclorometano-esano a dare un campione con le seguenti caratteristiche analitiche:

TLC su lastra di gel di silice utilizzando come eluente diclorometano/metanolo 9/1: R_f 0,62

GC (FID) colonna HP-5 30m x 0,25 mm (0,25 μ m spessore del film); azoto come carrier; temperatura dell'iniettore 300°C; temperatura del forno: 230°C x 5' quindi a 280°C (5°C/min), si mantiene tale temperatura per 5': R_t di 13' 30".

Spettro di Massa (m/z): 303 ($m+1$), 302 (ione molecolare), 285 ($m-17$), 274 ($m-28$), 255 ($m-47$)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3 , alcuni dei segnali diagnostici possono essere così assegnati:



QR

<u>δ (ppm)</u>	<u>Attribuzione</u>	<u>1H-Molteplicità</u>	<u>Integrale</u>
0,78	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	t, $J=7,5$ Hz	3H
1,05-1,25	2CH_2 ; 9CH ; 7CH_2	sistema complesso	3H
1,30-1,52	14CH ; $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	sistema complesso	3H
1,52-1,70	15CH_2 ; 8CH	sistema complesso	2H
1,87-1,95	15CH_2	m	1H
1,95-2,02	7CH_2	m	1H
2,09-2,20	16CH_2	m	1H
2,20-2,52	16CH_2 ; 10CH ; 12CH_2 ; 2CH_2 ; 1CH_2 ; 6CH_2	sistema complesso	10H
3,82	11CH-O	m	1H
5,84	$4=\text{CH}$	s, broad	1H

Esempio 2

Preparazione del 13-etil-11-idrossi-gon-4-en-17-one (composto XIVa) dal 13-etil-11-idrossi-gon-4-en-3,17-dione (composto XIIa)

Ad una miscela di acido trifluoroacetico (1,13 litri) in acido acetico (1,13 litri) sotto agitazione alla temperatura di 0°C si aggiunge in circa 2 ore una sospensione costituita da sodioboroidruro (152g) in diclorometano (0,60 litri). Al termine dell'aggiunta della sospensione di sodioboroidruro, viene aggiunta alla miscela di reazione sotto agitazione alla temperatura di 0°C una soluzione costituita da 13-etil-11-idrossi-gon-4-en-3,17-dione (201,00g; 0,66 moli; composto XIIa) in diclorometano (660 ml). Si mantiene la miscela di reazione sotto agitazione alla temperatura di 20°C per 20' quindi si raffredda alla temperatura di 0°C e si aggiungono 4 litri di

CF

una miscela acquosa di idrossido di sodio (questa soluzione viene preparata da 1 litro di acqua e 3 litri di idrossido di sodio al 30%). La reazione viene quindi estratta con diclorometano (3 x 2,5 litri), gli estratti organici anidrificati su solfato di sodio, filtrati e concentrati sotto vuoto a dare 210,20 g di 13-etil-11-idrossi-gon-4-en-17-one (composto XIVa) grezzo. Tale grezzo può essere ulteriormente purificato per cromatografia su gel di silice (1/5 p/p) eluendo in gradiente di polarità utilizzando come fase mobile una miscela di toluene ed etile acetato: per eluizione con toluene/acetato di etile 9/1 si ottengono 144,67g (0,50 moli; 76% di resa) del composto XIVa puro con le seguenti caratteristiche analitiche:

TLC su lastra di gel di silice utilizzando come eluente diclorometano/metanololo = 9/1: r_f 0,77

GC (FID) colonna HP-5 30m x 0,25 mm (0,25 μ m spessore del film); azoto come carrier; temperatura del forno: 230°C x 5' quindi a 280°C (5°C/min), si mantiene tale temperatura per 5': rt di 13' 30".

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3 , alcuni dei segnali diagnostici possono essere così assegnati (valori in ppm): 1,02 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, t, $J=7,5$ Hz, 3H), 2,82 (d, 12 Hz, 1H), 3,80 (1H-CH-O, m, 1H), 5,40 ($4=\text{CH}$, s, broad)

Esempio 3

Preparazione del 13-etil-11-idrossi-17,17-(1,3-propilendiossi)-gon-4-ene (composto XVa) dal 13-etil-11-idrossi-gon-4-en-17-one (composto XIVa)

8,69g (30,17 mmoli) di 13-etil-11-idrossi-gon-4-en-17-one (composto XIVa) vengono sciolti sotto agitazione a temperatura ambiente in 17,4 ml di trietilortoformiato e 12,00 ml di 1,3-propandiolo. Alla miscela di reazione vengono aggiunti 518 mg di acido p-toluensolfonico monoidrato e



si prosegue l'agitazione alla temperatura di 40°C per 6 ore. Al termine di questo periodo la miscela di reazione viene raffreddata a temperatura ambiente e versata in 43 ml di una soluzione satura di bicarbonato di sodio, si aggiungono 207 ml di toluene e la fase acquosa viene separata e riestratta con toluene (2 x 40 ml). Gli estratti organici vengono anidrificati su solfato di sodio, filtrati ed evaporati sotto vuoto a dare un residuo oleoso di 15,8 g. Tale grezzo per scopi analitici è stato ulteriormente purificato per cromatografia su allumina (rapporto 1/10 p/p) eluendo in gradiente di polarità crescente con esano/acetato di etile: per eluizione con esano/acetato di etile 8/2 si ottiene un campione puro del composto XVa con le seguenti caratteristiche analitiche:

TLC su lastra di gel di silice utilizzando come eluente toluene/acetato di etile 8/2: R_f 0,57

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) in CDCl_3 , alcuni dei segnali diagnostici possono essere così assegnati (valori in ppm): 0,90 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, m), 3,45-4,20 (11CH-O e 2-CH₂O, sistema complesso, 5H), 5,50 (4=CH, s, broad)

Esempio 4

Preparazione del 13-etil-17,17-(1,3-propilendiossi)-gon-4-en-11-one (composto XVIa) dal 13-etil-11-idrossi-17,17-(1,3-propilendiossi)-gon-4-ene (composto XVa)

1,5g (4,33 mmoli) di 13-etil-11-idrossi-17,17-(1,3-propilendiossi)-gon-4-ene (composto XVa) vengono sciolti in diclorometano (60 ml) sotto agitazione alla temperatura di 10°C. Alla soluzione così ottenuta vengono aggiunti 4,5 ml di reattivo di Conforth (CrO_3 10% in piridina/acqua 9/1) e si prosegue l'agitazione della miscela di reazione a temperatura ambiente

OF

per 15 ore. Dopo questo periodo la reazione viene lavorata: si aggiunge alcool isopropilico (3,0 ml) e si prosegue l'agitazione della miscela di reazione per altri 30'. La miscela di reazione viene quindi filtrata su Floresil (10 g) lavando il pannello con 50 ml di diclorometano. Le fasi organiche filtrate vengono riunite e concentrate sotto vuoto a dare un olio che viene ripreso con toluene (10 ml), la soluzione così ottenuta viene evaporata sotto vuoto sino a residuo oleoso e quindi riprese di nuovo con toluene (10 ml) e quindi rievaporata a secchezza: si ottengono in tal modo 1,04 g (3,03 mmoli) di intermedio XVIa grezzo.

Tale grezzo per scopi analitici è stato ulteriormente purificato per cromatografia su allumina (rapporto 1/15 p/p) eluendo in gradiente di polarità crescente con esano/acetato di etile: per eluizione con esano/acetato di etile 95/5 si ottiene un campione puro del composto XVIa di cui vengono riportate alcune caratteristiche analitiche:

TLC su lastra di gel di silice utilizzando come eluente toluene/acetato di etile 8/2: R_f 0,68

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3 , alcuni dei segnali diagnostici possono essere così assegnati (valori in ppm): 1,02 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, t, $J=7,4$ Hz), 2,45 (d, 12CH_2 , $J=12,1$ Hz 1H), 2,66 (d, 12CH_2 , $J=12,1$ Hz, 1H), 3,64-4,02 ($2-\text{CH}_2\text{O}$, sistema complesso, 4H), 5,44 ($4=\text{CH}$, s, broad)

Esempio 4bis

Preparazione del 13-etil-17,17-(1,3-propilendiossi)-gon-4-en-11-one (composto XVIa) dal 13-etil-11-idrossi-17,17-(1,3-propilendiossi)-gon-4-ene (composto XVa)

In modo analogo a quanto descritto nell'esempio 4 la reazione di

ossidazione può essere condotta utilizzando il 4-dimetilamminopiridinio clorocromato in modo alternativo al reattivo di Conforth. La reazione condotta aggiungendo il reattivo alla soluzione del substrato (711 mg di composto XV; 2,06 mmoli) in diclorometano (10 ml) sotto agitazione a temperatura ambiente per 40 ore ha portato, dopo il consueto workup, a 390 mg (1,13 mmoli) di composto XVIa.

Le caratteristiche chimico-fisiche del campione ottenuto sono in linea con quelle riportate nell'esempio 4.

Esempio 5

Preparazione del 13-etil-11-metilen-17,17-(1,3-propilendiossi)-gon-4-ene (composto XVIIa) dal 13-etil-17,17-(1,3-propilendiossi)-gon-4-en-11-one (composto XVIa)

Ad una sospensione sotto agitazione a temperatura ambiente costituita da 0,422 g di sodio idruro (sospensione oleosa al 60%) in dimetilsolfossido anidro (6,02 ml) vengono aggiunti 4,46g di metiltrifenilfosfonio ioduro. Si mantiene la miscela di reazione sotto agitazione alla temperatura di 80°C per 90' quindi viene aggiunta una soluzione costituita da 1,15g (3,34 mmoli) di 13-etil-17,17-(1,3-propilendiossi)-gon-4-en-11-one (composto XVIa) in 1,60 ml di toluene anidro. La reazione si mantiene sotto agitazione alla temperatura di 80°C in atmosfera inerte per 15 ore quindi viene versata in acqua raffreddata alla temperatura di circa 2°C. La miscela così ottenuta viene estratta con diclorometano (3 x 20 ml) e la fase organica separata lavata tre volte con una soluzione satura di cloruro di sodio, anidrificata su solfato di sodio, filtrata ed evaporata sotto vuoto a dare un grezzo oleoso di circa 3,60g. Tale grezzo è stato purificato per cromatografia

cf

su allumina (rapporto 1/15 p/p) eluendo con esano: per eluizione con esano si ottiene un campione di puro di 0,74g (2,17 mmoli; 65% di resa) del composto XVIIa del quale vengono riportate alcune caratteristiche analitiche:

TLC su lastra di gel di silice utilizzando come eluente toluene/acetato di etile 8/2: R_f 0,85

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) in CDCl_3 , alcuni dei segnali diagnostici possono essere così assegnati (valori in ppm): 0,96 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, t, $J=7,1$ Hz, 3H), 2,20 (d, 12CH_2 , $J=12,1$ Hz 1H), 2,40 (d, 12CH_2 , $J=12,1$ Hz, 1H), 3,64-4,00 ($2-\text{CH}_2\text{O}$, sistema complesso, 4H), 4,72 ($=\text{CH}_2$, s, 1H), 4,92 ($=\text{CH}_2$, s, 1H), 5,44 ($4=\text{CH}$, s, broad)

Esempio 6

Preparazione del 13-etil-11-metilene-gon-4-ene (composto XVIII) dal 13-etil-11-metilen-17,17-(1,3-propilendiossi)-gon-4-ene (composto XVIIa)

1,3 g (3,79 mmoli) di 13-etil-11-metilen-17,17-(1,3-propilendiossi)-gon-4-ene (composto XVIIa) vengono sciolti in acetone (21 ml) sotto agitazione a temperatura ambiente. Alla soluzione così ottenuta vengono aggiunti 250 mg di acido p-toluensolfonico monoidrato e si prosegue l'agitazione a temperatura ambiente per 17 ore. Dopo questo periodo si aggiunge alla miscela di reazione una soluzione satura di bicarbonato di sodio (21 ml) ed il solvente organico viene evaporato sotto vuoto. La sospensione acquosa così ottenuta viene estratta con diclorometano (3 x 30 ml) e gli estratti organici anidrificati su solfato di sodio, filtrati ed evaporati sotto vuoto a dare 0,88 g (3,11 mmoli; 82% di resa) dell'intermedio 13-etil-11-metilene-gon-4-ene (composto XVIII).



Per scopi analitici tale composto può esser purificato per cristallizzazione da etanolo a dare un prodotto con le seguenti caratteristiche analitiche:

TLC su lastra di gel di silice utilizzando come eluente toluene/acetato di etile 8/2: R_f 0,72

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz) in CDCl_3 , alcuni dei segnali diagnostici possono essere così assegnati (valori in ppm): 0,75 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, t, $J=7,5$ Hz), 2,58 (12CH_2 , 12,3Hz, 1H), 4,80 ($=\text{CH}_2$, s, 1H), 4,90 ($=\text{CH}_2$, s, 1H), 5,50 ($4=\text{CH}$, s, broad).

p.f.= 99-101°C

Esempio 7

Preparazione del Desogestrel dal 13-etil-11-metilene-gon-4-ene (composto XVIII)

100 g (0,35 moli) di 13-etil-11-metilene-gon-4-ene (composto XVIII) vengono sciolti sotto agitazione a temperatura ambiente in dimetilsolfossido anidro (3 litri). Alla soluzione così ottenuta vengono aggiunti 430g di acetiluro di litio complessato con etilendiammina e si prosegue l'agitazione a temperatura ambiente per 21 ore. Dopo questo periodo la reazione viene versata in acqua raffreddata alla temperatura di 2°C (3 litri) quindi si aggiunge una soluzione acquosa di acido acetico al 10% (7 litri) e si estrae la fase acquosa con diclorometano (3 x 2 litri). Gli estratti organici riuniti vengono lavati in sequenza con una soluzione satura di bicarbonato di sodio (2 litri) e quindi con una soluzione satura di cloruro di sodio. La fase organica viene quindi anidrificata su solfato di sodio, filtrata ed evaporata a secchezza a dare 96,24g (0,31 moli; 89% di resa) di Desogestrel.

G

Il prodotto così ottenuto può esser ulteriormente purificato per cristallizzazione da esano e quindi da acetone/acqua a dare un campione con le seguenti caratteristiche chimico-fisiche:

$[\alpha]_D^{25} = +57$ (c=0,01 cloroformio)

DSC endoterma di fusione a $111,39^\circ\text{C}$ (velocità di riscaldamento $5^\circ\text{C}/\text{min}$)

IR (2% KBr) valori in cm^{-1} :

3541,45 (O-H stretching)

3284,98 (stretching C-H acetilenico)

3090,14 (weak)

2103,48 (weak, $\text{C}\equiv\text{C}$ stretching)

1639,94 (medium)

1033,39 and 1042,91 (C-O stretching)

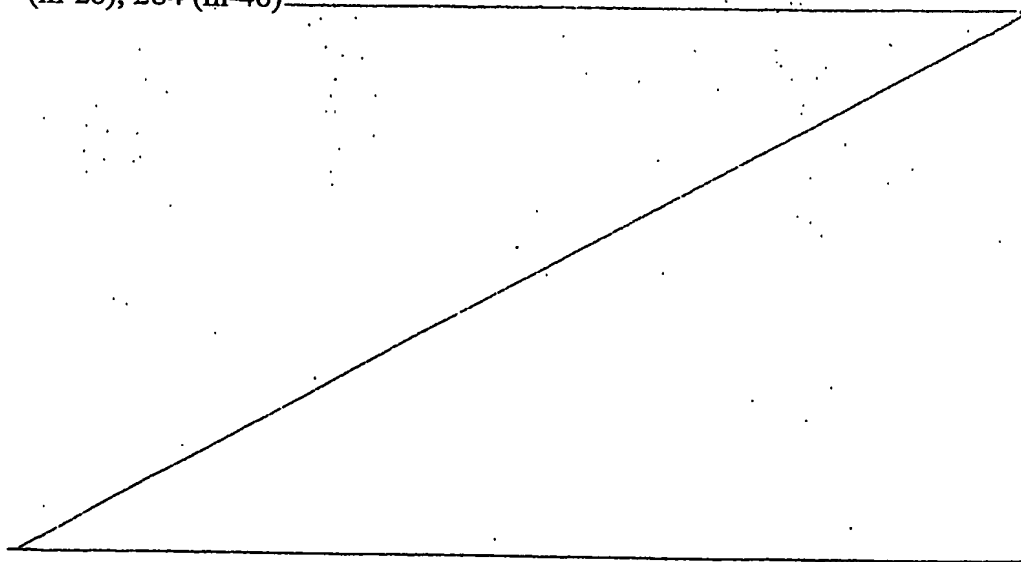
909,80 and 897,87 (out of plane, $=\text{CH}_2$)

Analisi elementare calcolata per $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}$:

Valori teorici: C. 85,11; H. 9,74; O. 5,15;

Valori trovati: C. 85,09; H. 9,72

Spettro di Massa (m/z): 311 (m+1), 310 (ione molecolare), 294 (m-16), 282 (m-28), 264 (m-46)



08

¹H-NMR (500 MHz) in CDCl₃

<u>δ (ppm)</u>	<u>Attribuzione</u>	<u>1H-Molteplicità</u>	<u>Integrale</u>
8,70-9,70	7CH ₂	m	1H
1,10	-CH ₂ -CH ₃	t J=7,5 Hz	3H
1,70-1,17	1CH ₂	m	1H
1,26-1,42	9CH; 8CH; 15CH ₂	sistema complesso	4H
1,42	-CH ₂ -CH ₃	q J=7,5Hz,	2H
1,55-1,68	7CH ₂ ; 3CH ₂	sistema complesso	3H
1,72-1,80	14CH	m	1H
1,86-1,98	6CH ₂ ; 2CH ₂	m	3H
2,03-2,15	16CH ₂	m	1H
2,16-2,28	10CH; 1CH ₂ ; 6CH ₂ ; 12CH ₂	sistema complesso	4H
2,58	CH acetilenico	s	1H
2,60	12CH	d J=12,4 Hz	1H
4,76	=CH ₂	s	1H
4,96	=CH ₂	s	1H
5,44	4=CH	s, broad	1H

e2

¹³C-NMR (125.721 MHz) in CDCl₃

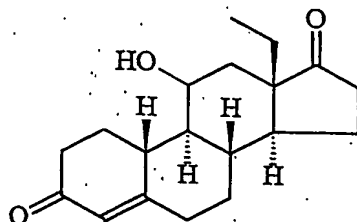
$\delta^{13}\text{C}(\text{ppm})$	Attribuzione	Frequenza	Intensità
148,2076	C-11	18638,454	2,267
140,5835	C-5	17679,647	1,945
122,0206	C-4	15345,200	4,642
109,1980	=CH ₂	13732,644	4,6228
88,5589	-C≡CH	11137,081	2,004
81,8279	C-17	10290,601	1,472
74,7362	-C≡CH	9398,758	4,300
55,3591	C-9	6961,911	5,936
53,1152	C-14	6679,716	6,090
51,1012	C-13	6426,440	1,755
43,2883	C-8	5443,900	5,708
41,3149	C-12	5195,717	5,533
40,4963	C-16	5092,782	5,747
37,2807	C-10	4688,386	5,766
36,2203	C-6	4555,036	5,794
32,4107	C-7	4075,935	5,276
29,7885	C-1	3746,178	5,791
26,3767	C-2	3317,109	5,802
22,6318	C-3	2846,148	5,944
22,5902	C-15	2840,920	4,822
20,5044	CH ₂ -CH ₃	2578,610	5,001
9,8278	CH ₂ -CH ₃	1235,935	3,717



CF

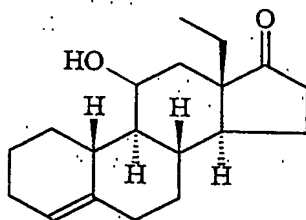
RIVENDICAZIONI

- 1) Un processo per la preparazione del Desogestrel che comprende la reazione di riduzione regioselettiva del composto di formula



XIIa

a dare il composto di formula



XIVa

- 2) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui tale riduzione regioselettiva viene effettuata in presenza di un boroidruro alcalino, acido trifluoroacetico ed un acido organico C_1-C_3 .
- 3) Un processo secondo la rivendicazione 2 in cui detto boroidruro è sodioboridruro e detto acido organico è acido acetico.
- 4) Un processo secondo la rivendicazione 2 in cui detta reazione di riduzione è effettuata in un solvente organico scelto tra diclorometano, tetraidrofurano o diglima, preferibilmente diclorometano.
- 5) Un processo secondo la rivendicazione 2 in cui il rapporto tra moli di boroidruro e moli di composto XIIa è compreso tra 8 e 2, preferibilmente tra 5,5 e 6,5.

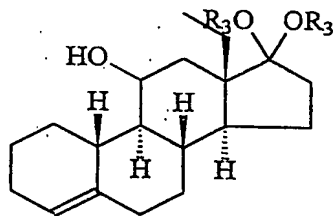
cf

6) Un processo secondo la rivendicazione 3 in cui l'acido trifluoroacetico e l'acido acetico sono utilizzati in rapporto volumetrico reciproco compreso tra 2:1 e 1:2, preferibilmente in rapporto volumetrico di 1:1.

7) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui la riduzione regioselettiva viene effettuata con circa 6 moli di sodio boroidruro per mole di composto XIIa, acido trifluoroacetico e acido acetico in rapporto volumetrico di 1:1, in soluzione di diclorometano, ad una temperatura di reazione compresa tra 0°C e +25°C.

8) Un processo secondo la rivendicazione 1 che comprende ulteriormente:

(b) la protezione del gruppo carbonilico del composto di formula XIVa a dare il composto protetto di formula

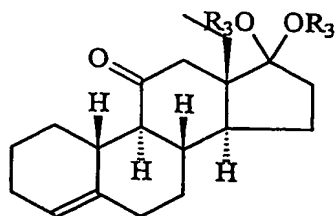


XV

in cui

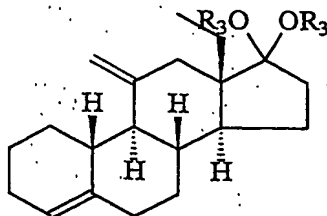
R_3 rappresenta un alchile C_1-C_5 oppure i due gruppi R_3 insieme rappresentano una catena $-(CH_2)_n-$, dove n è un numero intero da 2 a 4, eventualmente sostituita da uno o più metili;

(c) la successiva reazione d'ossidazione del composto protetto di formula XV a dare il composto di formula



XVI

(d) la successiva reazione d'olefinazione del composto di formula XVI a dare il composto di formula



XVII

9) Un processo secondo la rivendicazione 8 in cui i due gruppi R_3 insieme formano una catena $-(CH_2)_n-$ dove n è uguale a 3.

10) Un processo secondo la rivendicazione 8 in cui la protezione del gruppo carbonilico (b) viene condotta in presenza di 4-7 equivalenti di 1,3-propandiolo, di 2-4 moli di trietilortoformiato per mole di substrato XIVa e di acido p-toluensolfonico in quantità catalitica, ad una temperatura compresa tra i 10 ed i 50°C, preferibilmente intorno a 40°C.

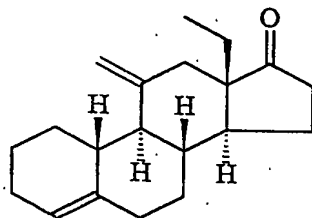
11) Un processo secondo la rivendicazione 8. in cui la reazione di ossidazione (c) viene effettuata con un ossidante a base di cromo scelto tra acido cromico al 10% in piridina/acqua 9/1 (reattivo di Cornforth), piridinio clorocromato e 4-dimetilamminopiridinio clorocromato, in un solvente organico scelto tra diclorometano, miscele di diclorometano ed acqua, in presenza di un trasferitore di fase, o piridina ad una concentrazione di substrato XV compresa tra 0,05 e 0,2 molare e ad una temperatura compresa tra gli 0°C ed i 15°C.

OF

12) Un processo secondo la rivendicazione 8 in cui la reazione di olefinazione (d) viene effettuata per reazione con metiltrifenilfosfonio ioduro o cloruro, in un solvente aprotico polare o in un etere, in presenza di 1,1-1,5 moli di una base forte per mole di sale di fosfonio, ad una temperatura compresa tra i 40°C ed i 90°C.

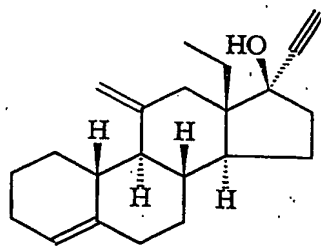
13) Un processo secondo la rivendicazione 8 che comprende ulteriormente:

(e) la reazione di deprotezione del composto di formula XVII a dare il composto di formula



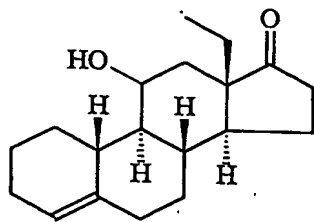
XVIII

(f) la successiva reazione di etinilazione in posizione 17 del composto di formula XVIII a dare il Desogestrel di formula



14) Un processo per la preparazione del Desogestrel che comprende:

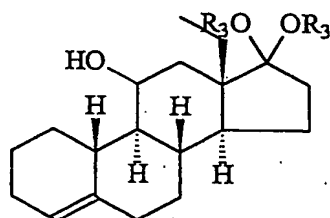
(b) la protezione del gruppo carbonilico del composto di formula



XIVa

CF

a dare il composto protetto di formula

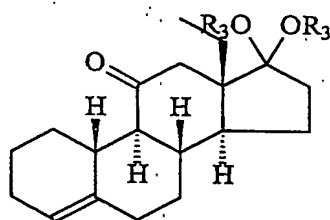


XV

in cui

R_3 rappresenta un alchile C_1-C_5 oppure i due gruppi R_3 insieme rappresentano una catena $-(CH_2)_n-$, dove n è un numero intero da 2 a 4, eventualmente sostituita da uno o più metili;

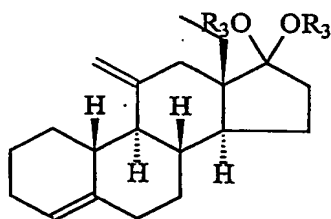
(c) la successiva reazione di ossidazione del composto protetto di formula XV a dare il composto di formula



XVI

in cui R_3 ha i significati sopra riportati;

(d) la successiva reazione di olefinazione del composto di formula XVI a dare il composto di formula

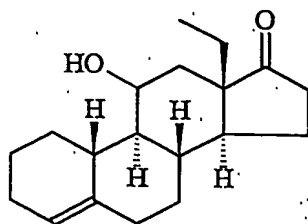


XVII

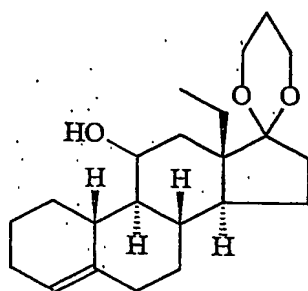
in cui R_3 ha i significati sopra riportati.

cf

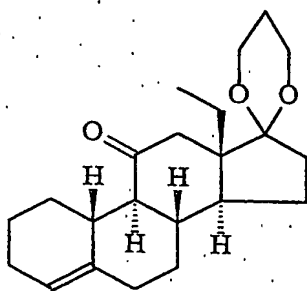
15) I composti di formula



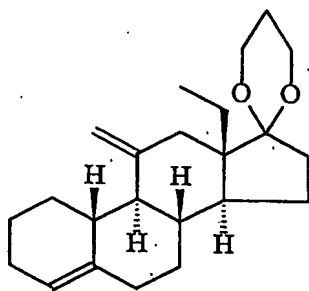
XIVa



XVa



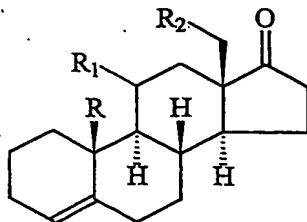
XVIa



XVIIa

16) Un processo per la preparazione di un composto di formula

es



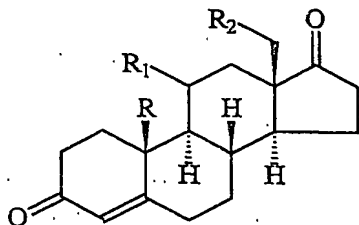
XIV

in cui

R e R₂ rappresentano H o CH₃, e

R₁ rappresenta H o OH,

per riduzione regioselettiva del composto di formula



XII

in cui R, R₁ e R₂ hanno i significati sopra riportati.

17) Un processo secondo la rivendicazione 14 in cui R=H, R₁=OH e R₂=CH₃.

18) Un processo secondo la rivendicazione 14 o 15 in cui tale riduzione regioselettiva viene effettuata in accordo con le rivendicazioni dalla 2 alla 7.

19) Uso dei composti di formula XIIa, XIVa e XV quali intermedi per la preparazione del Desogestrel.

Il Mandatario

Dr.ssa Cristina Fraire (Iscr. Albo No. 933 B)

della Dragotti & Associati Srl

Cristina Fraire



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.